

CorynantheinおよびUleine型インドールアルカロイドの合成に関する研究

著者	鈴木 敏夫
号	39
発行年	1971
URL	http://hdl.handle.net/10097/15095

氏 名（本籍） 鈴 木 敏 夫

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 博 第 3 9 号

学位授与年月日 昭 和 4 7 年 3 月 2 4 日

学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当

研究科専門課程 東北大学大学院薬学研究科
（博士課程）薬学専攻

学 位 論 文 題 目 CorynantheinおよびUleine型イン
ドールアルカロイドの合成に関する研究

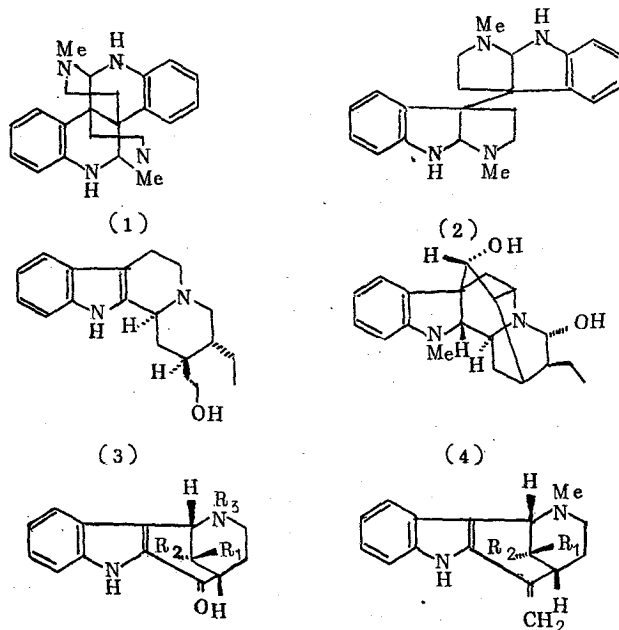
（主 査）

論文審査委員 教授 亀 谷 哲 治 教授 竹 本 常 松

教授 南 原 利 夫

論文内容要旨

現在までに知られている indole alkaloid は 600—700 におよび、そのほとんどがよく知られている Apocynaceae に属する約 300 種の植物から得られている。また indole alkaloid は多種多様の骨格をもち、合成的にも、薬理的にも非常に興味ある alkaloid である。



(5) $R_1 = H$; $R_2 = Et$; $R_3 = Me$

(8) $R_1 = H$; $R_2 = Et$

(6) $R_1 = H$; $R_2 = Et$; $R_3 = H$

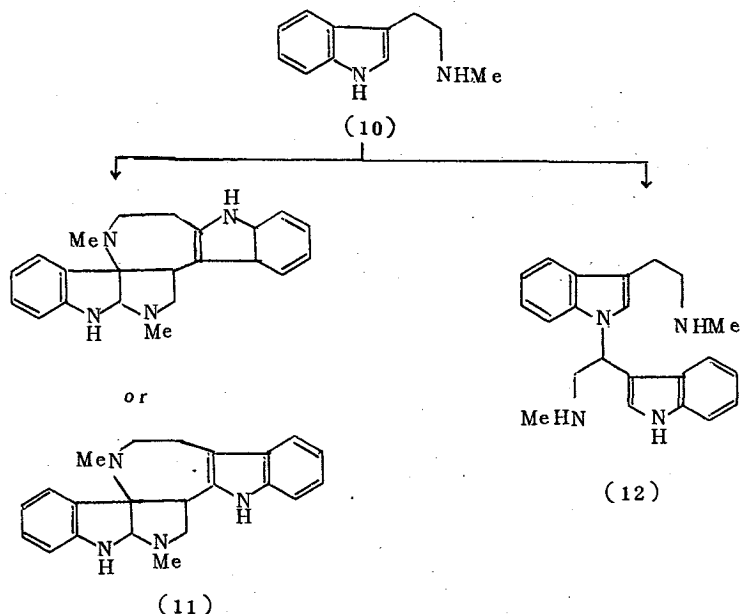
(9) $R_1 = Et$; $R_2 = H$

(7) $R_1 = Et$; $R_2 = H$; $R_3 = Me$

そこで indole, tryptamine, tryptophan 等を出発原料とし, calycanthine (1), chimonanthine (2), dihydrocorynantheol (3), ajmaline (4), dasycarpidone (5), N-nordasycarpidone (6), epidasycarpidone (7), uleine (8), epiuleine (9) の合成研究を行なった。以下それぞれの化合物について合成結果の概略を述べる。

(A) Calycanthine および Chimonanthine: Hendrickson¹⁾ は N-ethoxy-carbonyltryptamine を用いて数行程を経て, (出) calycanthine (1) および (出) chimonanthine (2) を, Scott²⁾ は N-methyltryptamine (10) を用いて one step で (出) chimonanthine を得たことを報告している。亀谷³⁾ は先に p-cresol をソジ

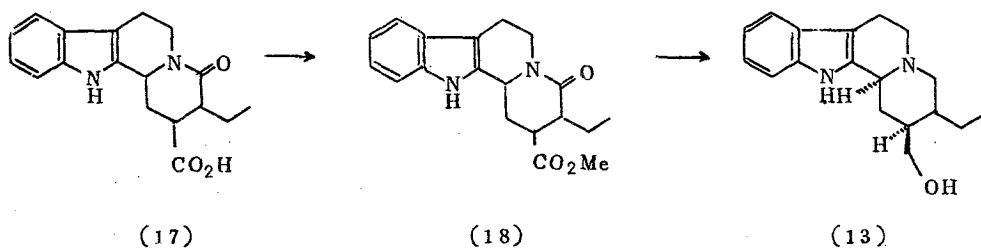
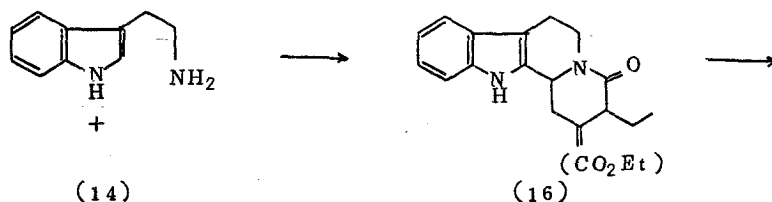
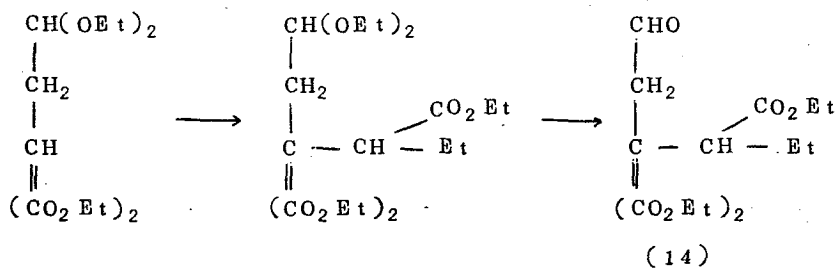
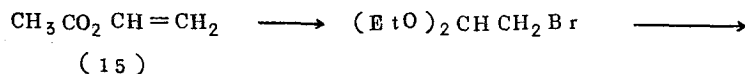
ウムアミドの存在下、液体アンモニア中赤血塩を用いPummerer's ketoneを従来の方法よりも好収率で得ることに成功している。さらに液体アンモニア中での反応は、液体アンモニアの無機物、有機物に対する溶解度がかなり大きいということ、そのうえ後処理が非常に容易であるということより、本法を(10)に適用し、(+)-chimonanthine(2)等の合成を検討した。すなわち(10)を液体アンモニア中、ソジウムアミドの存在下4モルの赤血塩で酸化したところ予期に反した二つの成績体(11),(12)が得られた。⁴⁾



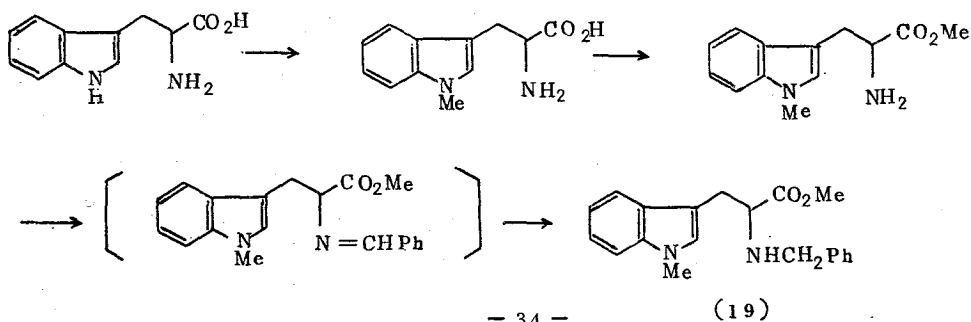
(B) Dihydrocorynantheol: Corynanthe typeのalkaloidはAspidosperma typeのalkaloid, Iboga typeのalkaloidの前駆物質であるという仮説がThomas-Wenkertにより提出されていた。そこでCorynanthe typeのalkaloidを合成し、さらに他のalkaloidへの変換をも期待し、比較的簡単なalkaloidである(3)の合成を当面の目的とし、種々検討を行なった結果、初期の目的を達することは出来なかつたが、メチレンの一つ少ない、いわゆるC-nordihydrocorynantheol(13)の合成に成功し、D環のconformationならびにC₂位およびC_{12b}位のconfigurationをも決定することが出来た。⁵⁾

まず原料であるアルデヒド(14)はvinylacetate(15)を出発原料として以下に示すように、4行程を経て合成した。このようにして合成した(14)をtryptamineとMannich反応に付し(16)とし、加水分解、脱炭酸の後(17)とし、さらに10%塩酸-メタノールでエステル化して(18)とし、これをlithium aluminum hydrideで還元することにより(13)と

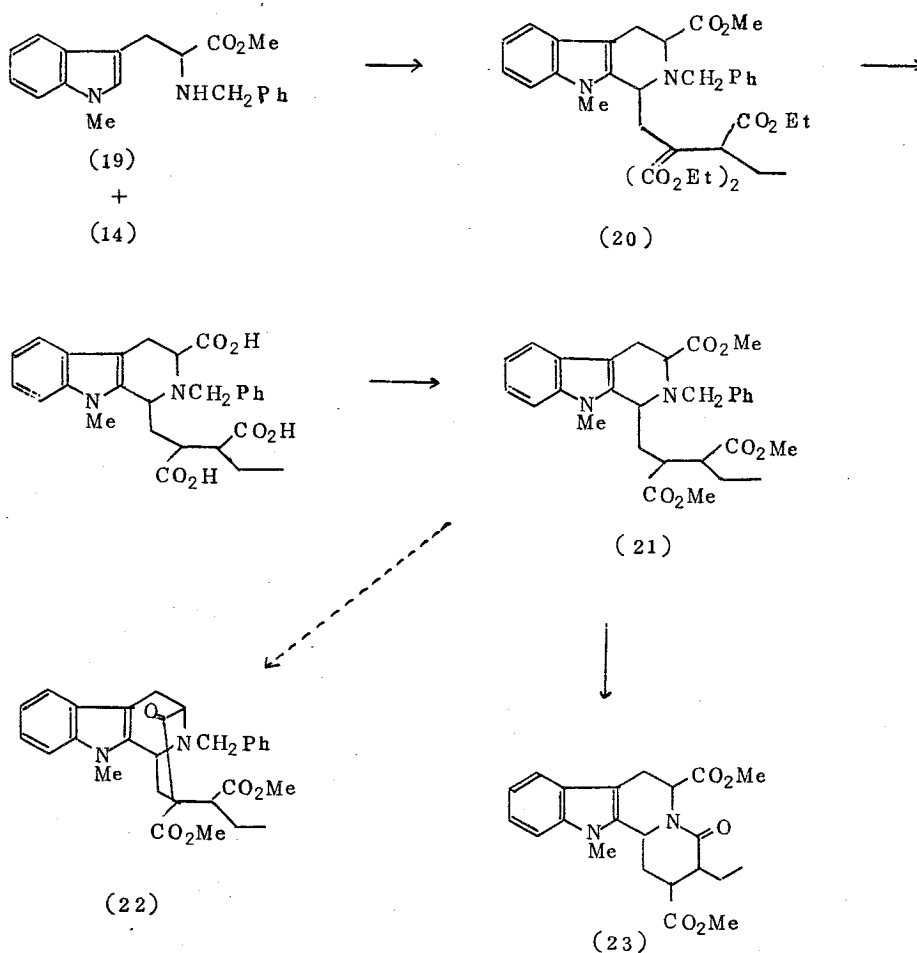
した。



(C) Ajmaline: ajmaline-sarpagine型 alkaloid は構造的にも、薬理的にも興味ある事実が非常に多い。ajmaline(19)は抗不整脈薬として現在でも広く使用され、その関連誘導体の中には薬効上興味深いものがある。そこで ajmaline(4) の別途合成ならびにそれらの中間体の薬理効果を検討すべく以下の実験を試みた。

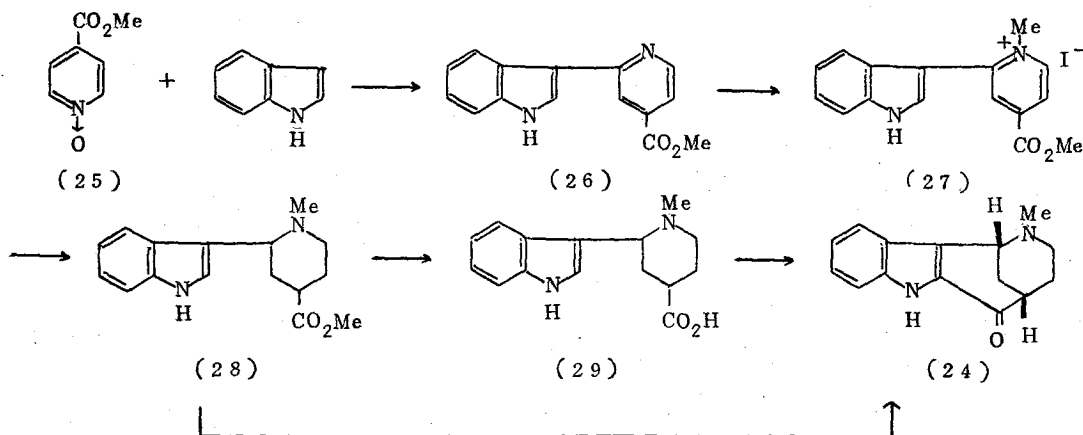


すなわち市販の L - tryptophan より以下に示すように 4 行程を経て (19) の塩酸塩とし、これを用時 free base とし、前記アルデヒド (14) と Mannich 反応に付し (20) とし、以下 (13) の合成の場合と全く同様に処理して (21) とした。これを Dieckmann 反応により閉環した (22) は ajmaline-sarpagine 型 alkaloid の重要な中間体と考えられ、その閉環反応について種々検討したがいずれも失敗に終つた。なお (21) は 10 % Pd - C により脱ベンジル化することにより容易に (23) となることが判明した。⁵⁾

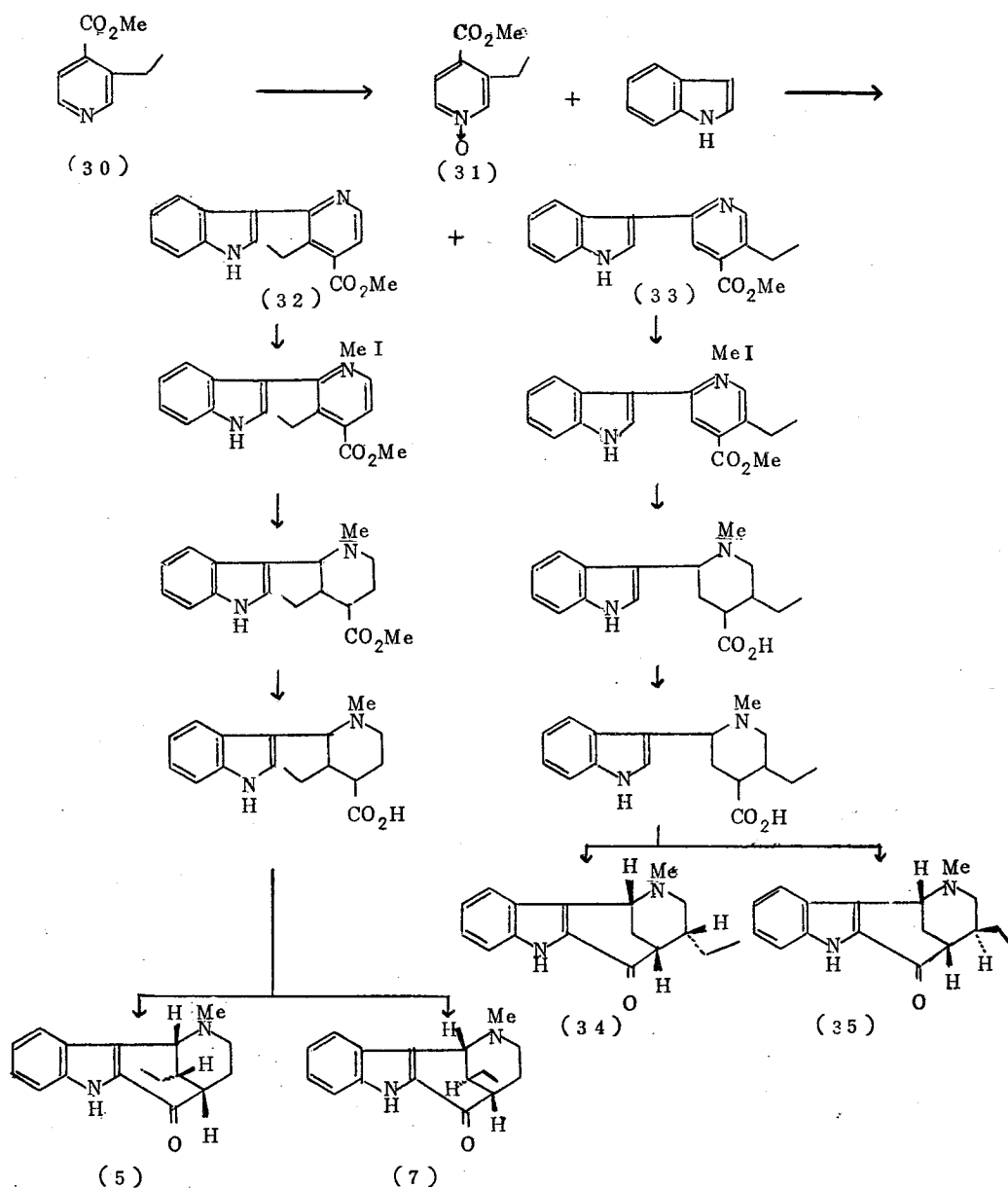


(6) Uleine, Epiuleine, Dasycarpidone, Epidasycarpidone および N-Nordasycardone : indole alkaloid の中には uleine 型 alkaloid に代表される数種の alkaloid があり, これらのものは興味ある特異な構造を有している。それが合成の分野および生合成的研究の分野に大きな問題点をいまだにのこしている。上記 alkaloid の合成については, すでに二つの合成が報告されているが,^{6), 7)} いずれも dasycarpidone (5) と epidasycarpidone (7) の混合物を与えるため, いまだ合成的手段によるエチル基の相対配位の決定はなされていない。そこで著者は (5) の立体選択的合成を目的とし, 種々検討をおこなった。その結果初期の目的を達成することが出来たと共に, 従来の合成法に比べ, かなり短い行程で合成することが出来た。上記天然物の合成にあたって, まずその予備実験として de-ethyl dasycarpidone (24) の合成を試みることにした。

すなわち methyl isonicotinate-1-oxide (25) を indole と Grignard 反応に付し縮合体 (26) とにし, ヨウ化メチルで処理し methiodide (27) とした後 Adams 白金を触媒として接触還元が付することにより aminoester (28) を得た。(28) を加水分解し (29) となした後, あるいはそのままポリリン酸で閉環することにより (24) を合成することが出来た。⁸⁾

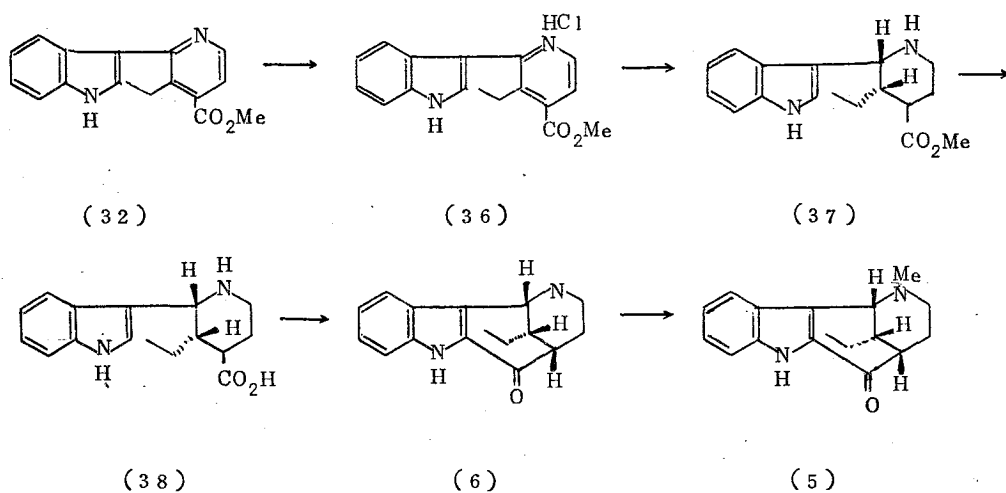


以上のように予備実験において一応の成果をおさめることが出来たので上記反応を利用したの合成を検討した。すなわち出発原料として methyl 3-ethylisonicotinate (30) を用い, これを常法により N-oxide 体 (31) とし, (31) を先と同様な条件下 Grignard 反応に付すことにより目的とする縮合体 (32) とその構造異性体 (33) を得ることが出来た。このようにして得た (32), (33) を先と同様な条件下で種々の反応を行ない, それぞれ (5), (34), を主成績体として, さらに (7), (35) を副成績体として得ることが出来た。⁹⁾ 従来の合成法では (5) が副成績体としてのみしか得られないことを考えると本合成法は意義深いものと思われる。



上記合成による立体選択性が満足出来るものでないことから著者は次に(32)を出発原料とし(土) N-nordasycarpidone (6) を合成した後 Eschweiler-Clarke 反応により N-メチル化する方法を検討した。その結果、合成に要するかなりの時間の短縮と共に(5)、(6)の立体選択的合成法を確立し、従来考えられてきた(5)、(7)、(8)、(9)のエチル基の相対配位の正しいことを直接説明することが出来た。すなわち(32)を塩酸塩(36)とし、(36)を先と同じ条件下接触還元を行なわせしめたところ、ピペリジン環のC₂位としC₃位との水素がシスの関係にある aminoester 体(37)のみを得ることが出来た。このようにして得た(37)を加水分解し(38)となした後

リリン酸で閉環することにより(±)-N-nordasycarpidone(6)を高収率で得ることが出来た。(6)はEschweiler-Clarke反応に付すことによりほぼ定量的に(5)となることからその構造を確認した。¹⁰⁾



引用文献

- 1) J. B. Hendrickson, R. G. Göschke, R. Rees, *Tetrahedron*, **20**, 565 (1964).
- 2) A. I. Scott, F. McCapra, E. S. Hall, *J. Amer. Chem. Soc.*, **86**, 302 (1964).
- 3) T. Kametani, K. Ogasawara, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **16**, 1138 (1968).
- 4) T. Kametani, T. Suzuki, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 2695.
- 5) T. Kametani, M. Ihara, T. Suzuki, K. Shima, *J. Heterocyclic Chem.*, **5**, 799 (1968).
- 6) N. D. V. Wilson, A. Jackson, A. J. Gaskell, J. A. Joule, *Chem. Commun.*, 1968, 584; *J. Chem. Soc. (C)*, 1969, 2738.

- 7) L.J. Dolby, H. Biere, *J. Amer. Chem. Soc.*, **90**, 2699 (1968).
- 8) T. Kametani, T. Suzuki, *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 1053.
- 9) T. Kametani, T. Suzuki, *J. Org. Chem.*, **36**, 1291 (1971).
- 10) T. Kametani, T. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **19**, 1424 (1971).

査 査 結 果 の 要 旨

Indole alkaloidは多種多様の骨格をもち、合成的にも薬理的にも非常に興味ある alkaloidである。そこで indole, tryptamine, tryptophan 等を出発原料とし, dasycarpidone, N-nordasycarpidone, epidasycarpidone, uleine, epiuleine, dihydrocorynantheol, ajmaline, calycanthine, chimonanthine の合成研究を行なった。dasycarpidone, N-nordasycarpidone, epidasycarpidone, uleine, epiuleine の合成に関しては、予備実験として行なった de-ethyl dasycarpidone の合成法を利用した。その結果、従来の合成法に比べ、かなり短い行程で上記天然物のすべての合成に成功し、副成体としてのみしか得られていなかった dasycarpidone の立体選択的合成法を確立することが出来た。さらに従来多くの方法により推定されてきた上記天然物のエチル基の相対配位の正しかつたことを直接証明することが出来た。calycanthine, chimonanthine, dihydrocorynantheol, ajmaline の合成に関しては、それらの合成を完成することは出来なかつたが、構造的に非常に興味ある2種の tryptamine の二量体, dihydrocorynantheol と同じ立体配座を持つと思われる C-nordi hydrocorynantheol および ajmaline 合成への重要な中間体と考えられる化合物等を得ることが出来た。本合成において合成された種々の中間体は薬理的に興味深いものと思われる。

以上のように本論文はインドールアルカロイドの化学に新しい知見を加えたもので、学位論文として価値あるものと定める。